

卵巣癌手術後に腹腔内膿瘍を形成しBevacizumab併用化学療法中にS状結腸穿孔を発症した1例

著者	松木 翔太郎, 矢田 大輔, 東堂 祐介, 鈴木 崇公, 小田 彩子, 長谷川 瑛, 鈴木 康之
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	7
号	1
ページ	61-67
発行年	2018-03
URL	http://hdl.handle.net/10271/3326

卵巣癌手術後に腹腔内膿瘍を形成し Bevacizumab 併用化学療法中に S 状結腸穿孔を発症した 1 例

A case of sigmoid colon perforation during chemotherapy with bevacizumab caused abscess formation after ovarian cancer surgery

富士市立中央病院 産婦人科

松木翔太郎 矢田大輔 東堂祐介 鈴木崇公 小田彩子 長谷川瑛 鈴木康之

Department of Obstetrics and Gynecology, Fuji City General Hospital

Shotaro MATSUKI, Daisuke YATA, Yusuke TODO, Takahiro SUZUKI, Ayako ODA,

Ei HASEGAWA, Yasuyuki SUZUKI

キーワード: bevacizumab、ovarian cancer、intestinal perforation

〈概要〉

分子標的薬である Bevacizumab (Bev) の重篤な副作用として消化管穿孔が挙げられる。今回我々は卵巣癌術後に腹腔内膿瘍を形成し、膿瘍治療後に Paclitaxel+Carboplatin (TC)+Bev 療法を行い、S 状結腸穿孔を発症した症例を経験したので報告する。

症例は 51 歳。腹部膨満感を主訴に当科を受診した。MRI 検査では両側の付属器腫瘍と大量腹水を認めた。卵巣癌の疑いで手術を施行し、術後診断は卵巣癌 (endometrioid adenocarcinoma)、手術進行期は III B 期 (pT3bN1M0) であった。術後に腹腔内に血腫を形成し、それが原因で腹腔内膿瘍を形成したため抗菌薬治療を施行した。術後化学療法として TC+Bev 療法を行い、維持療法として Bev 単独で 9 コース目を投与後に S 状結腸穿孔を発症した。現在は CR (complete response) となり、経過観察中である。

Bev 投与の際の消化管穿孔を発症するリスク因子は、消化管の炎症と報告されている。本症例では腹腔内膿瘍治療後に Bev を使用して S 状

結腸穿孔を発症した。慎重な症例選択を行い、合併症のリスクに注意を払う必要性を再認識させられた。

〈緒言〉

Bevacizumab (Bev) は腫瘍組織での血管新生を促す作用をもつ VEGF (血管内皮増殖因子) に特異的に結合し、その作用を阻害することで抗腫瘍効果を発揮するモノクローナル抗体である。また腫瘍の脈管構造を正常化させることで、腫瘍の組織間質圧を低下させ、抗悪性腫瘍剤の腫瘍への到達性を改善させる作用も示唆されている¹⁾。Bev による卵巣癌治療を施行する上で、注意すべき副作用の一つに消化管穿孔がある。海外第 III 相ランダム化比較試験 (GOG-0218 試験) では Bev を併用した 1172 例中 18 例 (1.5%) に消化管穿孔を認めている²⁾。また 2013 年 11 月から卵巣癌に対して日本で初めて保険収載されたが、以降国内で 1 年間に 21 症例に消化管穿孔を認めている³⁾。今回我々は、進行卵巣癌の症例で術後化学療法として Bev を使用中に消化管穿孔を発症した症例を経験したので文献的

考察を加えて報告する。

〈症例〉

症例は51歳、4妊2産(正常分娩2回、自然流産2回)。既往歴として15歳時に虫垂炎を発症し虫垂切除術を施行した。家族歴として父に食道癌、父方叔父に膵臓癌、母方祖父に胃癌、母方叔父に乳癌があった。受診一ヶ月前から腹痛を認めていた。その後腹部膨満感も認めたため当科を受診した。超音波検査所見では右側卵巢腫瘍と腹腔内に多量の腹水を認めた。腫瘍マーカーはCEA 2.7 ng/ml、CA19-9 1.0 U/ml、CA125 1405 U/mlとCA125の上昇を認めた。同日腹水穿刺と腫瘍の精査目的に入院し、腹水を1500ml 穿刺吸引した。腹水細胞診は疑陽性であった。入院後造影CT検査、造影MRI検査を行い、両側付属器の充実性腫瘤病変と骨盤内に1cmの腹膜播種結節の所見を認めた。Krukenberg腫瘍の可能性を考慮し消化器系の精査を施行したが異常所見は認めなかった。以上より原発卵巢癌、臨床進行期ⅡB期と診断した。また造影CT検査では右肺動脈下葉枝に肺塞栓の所見を認めた。肺動脈血栓塞栓症の診断で入院当日から抗凝固療法(ヘパリン10000単位/日、静注)を開始した。血栓は手術を施行する前に消失した。初診時から39日目卵巢癌根治術を施行した。右側に約7cm、左側に約4cmの卵巢腫瘍と横隔膜下、直腸表面、膀胱表面に数mmの播種病変を多数認めた。消化管は直腸の播種病変以外には、他の部位に播種病変や癒着は認めなかった。右側付属器を術中迅速病理診断に提出し卵巢腫瘍の組織はadenocarcinomaと判断された。腹式単純子宮全摘術、骨盤内リンパ節郭清術、大網部分切除術、播種病変切除術を施行した。直腸漿膜面に存在する数mm大の多数の播種結節は切除困難

であると判断された。optimal surgeryとして手術を終了した。手術時間は7時間33分、出血量は3062ml。手術所見、術後病理検査結果(図1a、b)より卵巢癌、組織型はendometrioid adenocarcinoma、右骨盤リンパ節転移陽性であった。手術進行期ⅢB期(pT3bN1M0)と診断した。術後1日目、血液検査と腹腔内ドレーンからの排液量と性状から出血傾向なしと判断し肺動脈血栓塞栓症の予防目的に抗凝固療法(術後1日目からヘパリン投与)を開始した。術後3日目にドレーンバック内に血性の排出液が貯留していたため経膈超音波検査を施行したところ、腹腔内に血液が貯留している所見を認めた。造影CT検査を行い腹腔内ドレーン刺入部付近の右下腹壁動脈からの出血所見を認めた(図2)。

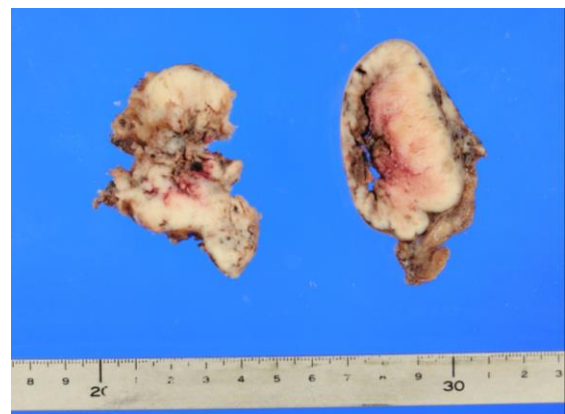


図1a 右卵巢腫瘍の断面 肉眼病変

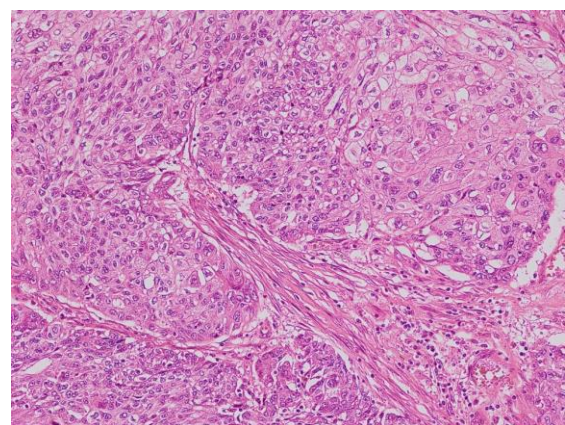


図1b 組織学的病理所見 HE染色(40倍)

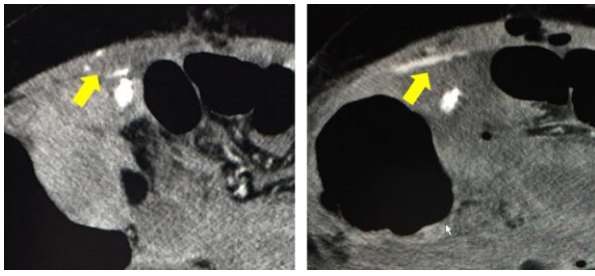


図2 根治術後3日目の腹部造影CT検査
動脈相でドレーン刺入部付近から造影剤の漏出像を認める。平衡相では出血の広がり認め、右下腹壁動脈からの活動性出血を示している(↑)。

ドレーン留置による血管損傷と判断し、抗凝固療法を中止して同日IVR(Interventional Radiology)にて塞栓術を施行し止血した。術後13日目、術後化学療法としてdose-dense TC療法(PTX: 80mg/m²+CBDCA: AUC6)を施行した。術後18日目、38.4度の発熱とWBC 12,600/μl、CRP 11.63 mg/dLと炎症反応の上昇を認めたため造影CT検査を施行した。右下腹壁動脈出血後から遺残していた血腫を中心に骨盤底から

左腎臓下縁まで広がる腹腔内膿瘍と両側水腎症を認めた(図3)。右下腹壁動脈出血の際に形成された血腫が感染の起点となって広範囲に膿瘍を形成し、両側水腎症はその膿瘍が尿管を圧排し発症したと考えられた。超音波ガイド下で下腹部からpick tailカテーテルを膿瘍内に留置し、抗菌薬投与を開始した。膿瘍の細菌培養検査ではEnterobacter aerogene、Enterococcus faecalisが検出された。CT検査にて膿瘍、水腎症とも消失したのを確認した後、術後60日目に退院した(図4)。

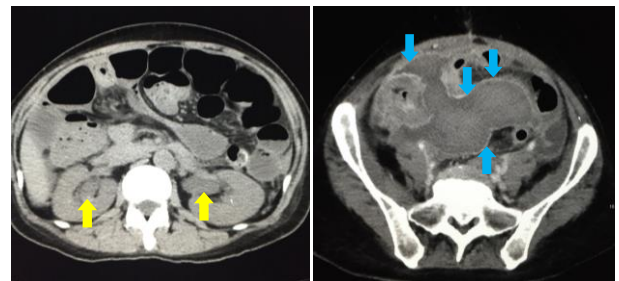


図3 根治術後18日目の腹部単純CT検査
辺縁部優位の造影増強効果を示す腹腔内膿瘍(↑)と両側水腎症(↑)を認めた。

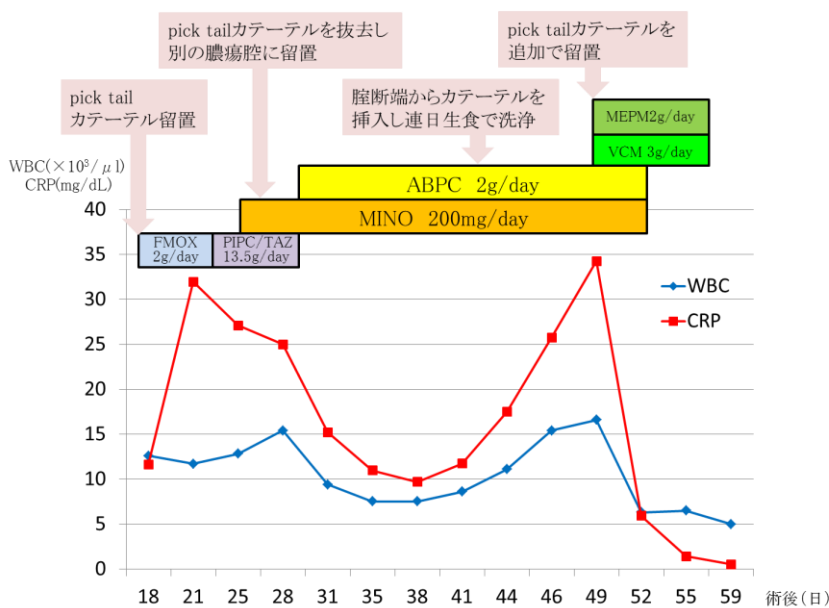


図4 腹腔内膿瘍の治療経過

FMOX : flomoxef
PIPC/TAZ :
tazobactam/piperacillin
MINO : minocycline
ABPC : ampicillin
MEPM : meropenem
VCM : vancomycin

投与様式に対する患者側からの社会的希望により、毎週行う dose-dense TC 療法から3週間毎に行う conventional TC 療法に変更した。術後75日目から conventional TC 療法 (PTX : 175 mg/m²+CBDCA : AUC 6) を開始した。Bev を投与することに関しては、腹腔内炎症発症後のため消化管穿孔のリスクが高くなることを説明したが、発症率自体が比較的低いこと、患者が積極的に治療を希望していることから Bev の有益性を優先して併用する方針とした。また肺血栓塞栓症の既往は慎重投与となるが、副作用発症率についても患者、家族に十分な説明を行った。術後96日目から Bev (15 mg/kg 3週間毎) を併用した。conventional TC 療法6コース後のCT検査では残存腫瘍は消失し、CA125 も正常値となった (図5)。その後維持療法として Bev 単独で9コース目を投与 (総投与量 12,144 mg) した12日後から下腹部痛が出現した。造影CT検査を実施し、S状結腸周囲の遊離ガスを認めたためS状結腸穿孔と診断した (図6)。Bev 単独投与7コース投与後のCT検査では遊離ガスの所見はなく、下腹部痛も認めていなかったため9コース目施行後に穿孔を来したと判断した。

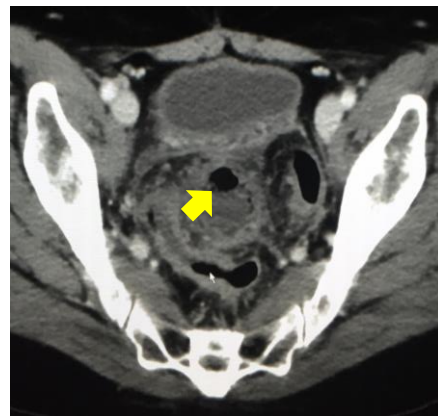


図6 腹部造影CT検査

腸間膜、腸管壁が浮腫性に肥厚し、S状結腸周囲に遊離ガスを認めた (↑)。

保存的治療は困難と判断し、同日外科医師らによる緊急開腹手術を施行した。腹腔内には混濁腹水が貯留し、腸間膜、腸管壁の癒着と浮腫性の肥厚を認めた。腸間膜が肥厚している部位から腸液の流出を認めた。穿孔していたのはS状結腸であり、初回手術時に認めた播種病変とは異なる部位であった。穿孔部位を切除したのち、縫合不全の危惧や手術時間を考慮し、Hartmann手術 (単口式ストーマ造設術) を施行し、腹腔内を洗浄して手術を終了した (図7)。手術後は抗菌薬治療 (DRPM : doripenem) を施行した。

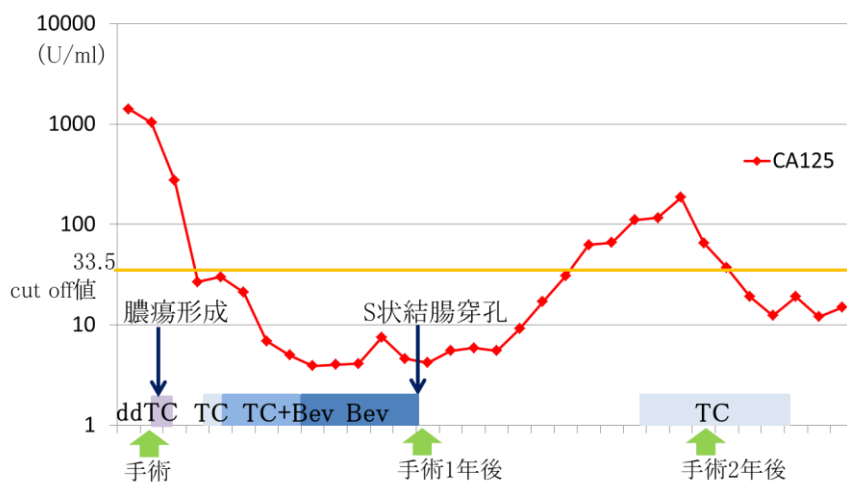


図5 治療経過と CA125 値の推移

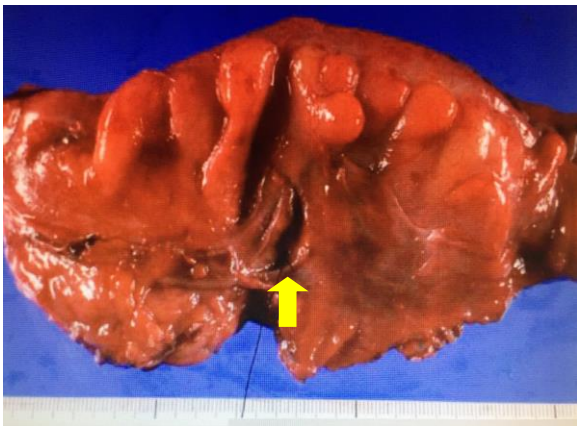


図7 摘出検体

腸間膜の癒着と肥厚を認めた。腸間膜が肥厚している部位から腸液の流出を認めた (↑)。

Hartmann 術後 4 日目から食事を開始し、18 日目に退院した。以後経過観察し、プラチナ最終投与から 15 ヶ月後に膀胱前面と左後腹膜に再発病変を認めた。プラチナ感受性再発と判断し、conventional TC 療法 6 コースを施行し CR(complete response)となり現在経過観察中である(図5)。

〈考察〉

初回化学療法における Bev の代表的な臨床試験として GOG-0218 試験と ICON7 試験がある。GOG-0218 試験はⅢ・Ⅳ期を対象に、維持療法まで施行した群がコントロール群に対して有意に無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS)を 3.8 ヶ月延長した⁴⁾。ICON7 試験はⅠ～Ⅳ期を対象に、維持療法まで施行した群がコントロール群に対して有意に PFS を 1.7 ヶ月延長した⁵⁾。有効性が報告される一方で、その作用機序の特性から、高血圧や動脈血栓症、創傷治癒遷延など特有の有害事象も報告されており、消化管穿孔もその一つである。

消化管穿孔の発現メカニズムについて現状では統一された見解はないが、予想される機序と

して Bev による血管構造の変化と機能障害が関与している可能性が考えられる。①血管新生阻害による創傷治癒の遅延²⁾⁶⁾、②血管密度を減少させることによる創傷治癒の遅延¹⁾⁶⁾⁻¹¹⁾、③一酸化窒素の放出障害により血管収縮が生じさせ動脈血栓塞栓症を引き起こす¹⁾⁶⁾⁻¹¹⁾、など複数の機序が関連していると考えられている。また卵巣癌が穿孔の原因となっている可能性もある。①播種巣がある腸管壁は菲薄化していて物理的に穿孔しやすい状況になっている¹⁾⁶⁾⁻¹¹⁾、②腸閉塞などが原因で血流障害をきたし創傷治癒を遅延させている¹⁾⁶⁾⁻¹¹⁾、③腹腔内炎症(癌性腹膜炎など)自体が創傷治癒を遅延させている²⁾⁶⁾。

GOG-0218 試験では TC 療法にプラセボを併用した群で 587 例中 2 例(0.3%)に消化管穿孔を認めた。また TC 療法に Bev を併用した群では 587 例中 11 例(1.8%)に、TC 療法に Bev を併用しその後維持療法を施行した群では 585 例中 7 例(1.1%)にそれぞれ消化管穿孔を認めた²⁾。また、本邦で保険収載されてから 1 年間(2013 年 11 月 22 日～2014 年 11 月 21 日)の副作用収集状況では、消化管穿孔が 21 例報告されており、うち 4 例が死亡している³⁾。21 例の中で消化管への播種や腹膜炎など、消化管に病変や炎症を認めていた症例で穿孔を来していたため、腹膜播種、腸の癒着、腸閉塞の症例に消化管穿孔を発症するリスクが高いと報告された³⁾。

また消化管穿孔の発症時期に関して、GOG-0218 試験(15 mg/kg 3 週間毎)では 2～6 コースで発症している症例が 40 例中 37 例と多い²⁾。1 年間(2013 年 11 月 22 日～2014 年 11 月 21 日)の副作用収集状況では、消化管穿孔を発症した 21 例の期間(日)の中央値は 56 日(5-155)であった³⁾。投与量に関して Hapani らの報告

では、Bev 投与量 5 mg/kg/週と 2.5 mg/kg/週の癌患者の消化管穿孔の相対リスクはそれぞれ 2.67 と 1.61 であり、投与量によって異なる結果となっている⁶⁾。本症例は 15 mg/kg を 3 週毎に投与し、Bev 開始日から 13 コース投与した 288 日目に消化管穿孔を発症した。総投与量は 12,144 mg であった。

本症例では腹腔内の遺残血腫が感染し膿瘍形成したと考えられるが、その時に施行した CT 検査では遊離ガスを認めなかったことからその時点での消化管穿孔はないものと判断した。Bev 単独 9 コース投与後に下腹部痛を認め、その時の CT 検査で初めて遊離ガスの所見を認めたため、Bev 維持療法中に発症した消化管穿孔と診断した。元来 Bev に内在する消化管穿孔の危険性に加え、腹腔内炎症により腸管の創傷治癒が遅延したため穿孔を引き起こしたと考えられる。穿孔部位は S 状結腸であり、手術中に確認した直腸表面の播種病変とは異なる箇所穿孔を認めたが、腹腔内炎症の既往と腸管播種病変を認めていたという点から、本症例は消化管穿孔のリスクが高かったと言える。Bev の有益性を優先し投与することを決定したが、卵巣癌に対して保険収載されて間もない時期であったため、使用経験や文献、報告も少なく消化管穿孔のリスクへの認識の甘さがあったことも事実であった。

Bev を投与する際は症例ごとに十分な検討を行いリスクとベネフィットを考慮する必要がある。消化管に腹膜播種を認めたならば術前あるいは術後に下部消化管内視鏡を施行し、粘膜面への浸潤を評価する、腸管の拡張所見や狭窄部位のないことを CT 検査で確認するなどして Bev を投与するべきか投与前に検査を行うことも重要である¹²⁾。消化管穿孔のリスクの低い

患者においても発症する可能性を念頭に入れ、Bev 投与中に急性腹症を認めた際には消化管穿孔を鑑別診断に含めて、速やかに画像検査を行うなどして早期発見に努める必要がある。

〈結論〉

本症例は進行卵巣癌に対して手術を施行し、術後腹腔内血腫を形成しそれが原因となり腹腔内膿瘍を形成した。術後化学療法として TC 療法に Bev を併用投与中に消化管穿孔を発症した。Bev 投与の際にはその消化管穿孔の危険性を十分に考慮し、腹痛がある場合は鑑別診断に含めるなど慎重な経過観察と早期発見に努める必要がある。特に骨盤内に炎症や播種、転移病変を認めた症例については Bev の投与についてより慎重に症例を選択する必要があると再認識させられた。

〈参考文献〉

- 1) 藤井雄介, 平原典幸, 谷浦隆仁, 他. Bevacizumab 併用療法中に消化管穿孔をきたした手術不能乳癌の 1 例. 日臨外会誌 2016; 77: 2910-2914
- 2) Robert A, Burger, Mark F, et al. Risk Factors for GI Adverse Events in a Phase III Randomized Trial of Bevacizumab in First-Line Therapy of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2014; 32: 1210-1217
- 3) 中外製薬株式会社. アバスタチン®点滴静注用 100mg/4mL, 400mg/16mL 卵巣癌投与症例における 1 年間の副作用収集状況報告-卵巣癌-. 東京: 中外製薬株式会社 2015; 2-5
- 4) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483

- 5) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. Aphase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496
- 6) Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 559-568
- 7) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leukovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 23: 2335-2342
- 8) Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544
- 9) Kabbinavar F, Hurwitz HL, Fehrenbacher L, et al. PhaseII, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU) /leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65
- 10) Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712
- 11) Badgwell BD, Camp ER, Feig B, et al. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 577-582
- 12) 中外製薬株式会社. アバスチン治療ガイド. 東京:中外製薬株式会社 2015; 2-5